

**QRS-KOMPLEKSIIN  
REPOLARISAATION  
SYDÄNFILMISSÄ**

**FRAGMENTOITUMISEN  
ENNUSTEMERKITYS**

**JA VARHAISEN  
12-KYTKENTÄISESSÄ**

Helppikangas, Terhi  
Syventävien opintojen tutkielma  
Lääketieteen tutkinto-ohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Oulun yliopisto  
10/2019  
Juhani Junttila (prof.) ja Tuomas Kenttä (FT)

## TIIVISTELMÄ

Helppikangas, Terhi: QRS-kompleksin fragmentoitumisen ja varhaisen repolarisaation ennustemerkitys 12-kytkentäisessä sydänfilmissä  
Syventävien opintojen tutkielma: 20 sivua

---

QRS-kompleksin fragmentoitumista (fragmented QRS, fQRS) 12-kytkentäisessä sydänfilmissä (elektrokardiogrammi, EKG) pidetään merkinä sydämen infarktiarvesta johtuvasta depolarisaatiohäiriöstä. FQRS tarkoittaa ylimääräistä R-aaltoa tai solmuista S-aaltoa QRS-kompleksissa ja se käsittää useita morfologioita. Kun ylimääräinen R-aalto on laskevassa osassa aaltoa, muutosta pidetään varhaisena repolarisaationa (early repolarization, ER).

ER on yleinen ja usein hyvänlaatuinen muutos EKG:ssä. Kuitenkin sen on havaittu lisäävän rytmihäiriötapatumien ja sydänperäisen äkkikuoleman riskiä. ER:n benigni ja maligni muoto voidaankin mahdollisesti erottaa toisistaan morfologiansa perusteella.

QRS-kompleksin fragmentoitumisen lateraalisissa kytkennöissä on havaittu lisäävän rytmihäiriö- ja sydänkuoleman riskiä sekä korkeampaa kuolleisuutta potilailla, jolla on rakenteellinen sydänsairaus. Sepelvaltimotautia tai ei-iskeemistä kardiomyopatiaa sairastavilla fQRS ennustaa kuolleisuutta ja sydänperäisen äkkikuoleman (sudden cardiac death, SCD) esiintyvyyttä. Tahdistinpotilailla fQRS ennustaa rytmihäiriötapatumia ja kuolleisuutta. FQRS:n esiintyminen lisää myös huonompaa ennustetta kardiomyopatiaa tai Brugadan oireyhtymää sairastavilla.

Sekä fQRS että ER ovat vielä epäspesifejä löydöksiä ja niiden ennustemerkityksestä tarvitaan lisää tutkimustuloksia, jotta ne saataisiin mahdollisesti kliiniseen käyttöön

Aikainen repolarisaatio, Brugadan oireyhtymä, fragmentoitunut QRS, ei-iskeeminen kardiomyopatia, EKG, iskeeminen kardiomyopatia, rytmihäiriöt, sydäninfarkti, sydänperäinen äkkikuolema

## **SISÄLLYSLUETTELO**

<b>SISÄLLYSLUETTELO .....</b>	<b>3</b>
<b>1. JOHDANTO .....</b>	<b>4</b>
<b>2. QRS-KOMPLEKSIIN FRAGMENTAATIO.....</b>	<b>6</b>
2.1 Fragmentoituneen QRS-kompleksin luokittelu .....	6
2.1 Fragmentaation syntymekanismit.....	6
2.3 Fragmentaation kliininen merkitys .....	7
2.3.1 Fragmentaatio ja iskeeminen sydänsairaus .....	8
2.3.2 Fragmentaatio ja ei-iskeemiset sydänsairaudet .....	9
2.3.3 QRS-kompleksin fragmentaatio ja rytmihäiriöt .....	10
2.3.4 QRS-kompleksin fragmentaatio ja sydänperäinen äkkikuolema.....	11
<b>3. VARHAINEN REPOLARISAATIO .....</b>	<b>13</b>
3.1 Varhaisen repolarisaation luokittelu .....	13
3.2 Varhaisen repolarisaation syntymekanismit.....	14
3.3 Varhaisen repolarisaation kliininen merkitys .....	14
3.4 Varhainen repolarisaatio ja sydänperäinen äkkikuolema .....	15
<b>4. POHDINTA.....</b>	<b>16</b>
<b>LÄHDELUETTELO .....</b>	<b>18</b>

## 1. JOHDANTO

Fragmentoituneella QRS-kompleksilla sydänfilmissä tarkoitetaan ylimääräisen R-aallon tai solmuisen S-aallon esiintymisistä QRS-kompleksissa (Das ym. 2006). Fragmentoituneen QRS-kompleksin havaitsivat ensimmäisinä Boineua ja Cox vuonna 1973 (Boineua & Cox 1973) tutkiessaan akuuttia sydänlihaksen iskemiaa koirilla mallinnettuna.

Jos ylimääräinen R-aalto sijoittuu R-aallon laskevalle osalle, kun rajana pidetään 50% koko R-aallon amplitudista luokitellaan EKG-muutos sen sijaan varhaiseksi repolarisaatioksi (Macfarlane ym. 2015). ER:ää on pidetty normaalina varianttina yli 70 vuotta, siitä asti, kun se ensimmäistä kertaa kuvailtiin vuonna 1936. Kuitenkin 90-luvun loppupuolelta lähtien on alkanut ilmetä viitteitä, että ER:n esiintyminen voi merkitä mahdollista sydänperäisen äkkikuoleman riskin nousua. (Biasco ym. 2016)

Fragmentoituneen QRS-kompleksin syntymekanismia ei edelleenkään tarkoin tunneta, mutta yhtenä epäiltynä aiheuttajana pidetään sydänlihaksen arven aiheuttamaa johtumisviivettä (Das ym. 2006, 2010a). fQRS:n syntymekanismista sekä sen mahdollisesta roolista rytmihäiriömekanismeissa tarvitaan kuitenkin lisää tietoa. fQRS:n ennusteellinen merkitys on tutkimuksista huolimatta säilynyt ristiriitaisena.

QRS-kompleksin fragmentaation on havaittu esiintyessään ennustavan sydäntapahtumien riskiä sydänsairailla, esimerkiksi kardiovaskulaarisairautta potevilla (Jain ym. 2014) ja lisäksi sen on ajateltu lisäävän kokonaiskuolleisuutta kyseisessä kohderyhmässä (Terho ym. 2014, Jain ym. 2014). Lisäksi fQRS:n on havaittu olevan ennusteellinen kuolleisuudelle iskeemistä kardiomyopatiaa sairastavilla sekä olevan ennusteellinen kammioperäisille rytmihäiriöille potilailla, joilla on iskeeminen tai ei-iskeeminen kardiomyopatia. (Jain ym. 2014). Aiheesta on tehty myös meta-analyysi (Rosengarten ym. 2015), jossa todettiin, että fQRS:n esiintyminen ennustaa sydänperäisen äkkikuoleman riskiä potilailla, joilla on kardiovaskulaarisairaus tai ei-iskeeminen kardiomyopatia. Toisaalta fQRS ei ole tavaton löydös terveessä populaatiossakaan (Terho 2014, Tian ym. 2017).

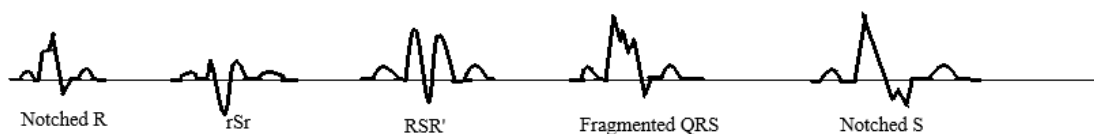
Varhaisen repolarisaation syntymekanismit ja patofysiologia ovat vielä tuntemattomat. ER on tavallinen löydös EKG:ssä ja sitä pidetään usein hyvänlaatuisena. Kuitenkin erityisesti ER:n esiintymisen inferiorisissa tai lateraalisissa kytkennöissä on havaittu ennustavan SCD:tä. Onkin ajateltu, että ER voidaan jakaa benigniin ja maligniin muotoon morfologiansa perusteella. (Tikkanen ym. 2009, 2015) Varhaista repolarisaatiota myös esiintyy enemmän potilailla, joilla on ollut kammiovärinää tai eteisvärinää. Kuitenkin tarkempi patogeneesi ER:n ja rytmihäiriöiden välillä on vielä tuntematon. (Haissaguerre ym. 2008, Tikkanen 2009) ER:n patogeneesistä ja prognostisesta arvosta tarvitaankin vielä lisää tutkimusta.

Fragmentoitunut QRS-kompleksi sekä ER voisivat parhaimmillaan olla kliinisesti käytännöllisiä työkaluja sydänperäisen äkkikuoleman riskin arvioinnissa, sillä EKG noninvasiivisena ja yleisesti terveyskeskuksissa ja sairaaloissa käytössä olevana tutkimuksena mahdollistaisi nopean ja helpon riskinarvioinnin ja kyseiset EKG-muutokset itsessään ovat myös hyvin kliinikoiden tunnistettavissa.

## 2. QRS-KOMPLEKSIIN FRAGMENTAATIO

### 2.1 Fragmentoituneen QRS-kompleksin luokittelu

QRS-kompleksin fragmentaation tunnistamiseksi on tällä hetkellä pääasiallisesti käytössä Dasin kriteeristö (Das ym. 2006). Sen mukaan fQRS on EKG:ssä esiintyvä ylimääräinen R-aalto tai solmuinen S-aalto. Ylimääräisiä R-aaltoja voi olla yksi tai useampi ja muutos käsittää erilaisia morfologioita QRS-kompleksissa (Kuva 1). Luokittelu koskee sydänfilmejä, joiden QRS-kompleksin kesto on korkeintaan 120 ms. Luokittelu myös edellyttää muutoksen esiintymistä vähintään kahdessa peräkkäisessä kytkenässä. Dasilla on luokitus myös leveille, yli 120 ms kestäville QRS-komplekseille (Das ym. 2008).



Kuva 1. Erilaisia fQRS morfologioita.

### 2.1 Fragmentaation syntymekanismit

QRS-kompleksin fragmentoitumisen syntymekanismi on vielä osin tuntematon. On esitetty, että fQRS johtuisi sydänlihaksen infarktiarven aiheuttamista johtumisviiveistä sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla (Das ym. 2009, Jain ym. 2014). Lorgisin ym. (2014) tutkimuksessa, jossa kuvattiin infarktipotilaita sydämen magneettikuvauksella havaittiin fQRS:n liittyvän suurempaan infarktin kokoon ja peri-infarktialueeseen, kammion epäsuotuisaan remodellaatioon, sydänlihaksen perfuusio-ongelmiin sekä vasemman kammion pienentyneeseen ejektiofraktioon. Dasin ym. (2009) mukaan fQRS:n sijainnista voi päätellä myös infarktiarven paikkaa. Anteriorinen fQRS, jossa fragmentaatiota esiintyy kytkenöissä V1-V5, edustaa vasemman kammion seinämän

lateraalista, vasemman laskevan sepelvaltimon suonittamaa aluetta. Lateraalinen fQRS, jossa fragmentaatiota esiintyy kytkennöissä I, aVL tai V6 edustaa vasemman kiertävän sepelvaltimon aluetta posterolateraalissa vasemman kammion seinässä. Inferiorinen fQRS esiintyy kytkennöissä II, III tai aVF ja se kuvaa oikean sepelvaltimon aluetta inferiorisesti vasemmassa kammiossa. (Das ym. 2009)

Vaikka fQRS onkin vahvasti yhdistetty sepelvaltimotautiin (Das ym. 2006), tavataan sitä usein myös ei-iskeemistä sydänsairautta sairastavilla potilailla sekä myös oletettavasti terveen yleisen väestön keskuudessa (Peters ym. 2008, Terho ym. 2014, Konno ym. 2015). Yhtenä hypoteesina onkin esitetty, että osa fQRS:n esiintymismuodoista voisikin sydänlihaksen arven sijasta johtua benignistä His-Purkinje -järjestelmän johtumisviiveestä ja näin ollen osa fQRS-morfologioista olisi prognostisesti toisia esiintymismuotoja merkittävämpiä (Haukilahti ym. 2016).

QRS-kompleksin fragmentaatio vaikuttaisi olevan dynaaminen muutos, joka voi myös kadota EKG:sta (Bulut ym. 2015, Celikyurt ym. 2015). Jotkin patologiat, jotka johtavat fQRS:n esiintymiseen, voivat siis olla palautuvia. Celikyurt ym. (2015) tekemässä tutkimuksessa havaittiin fQRS:n esiintymisen vähenevän sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet hyvän vasteen tahdistinhoidosta. Bulut ym. (2015) -tutkimuksessa havaittiin, että fQRS voi kadota EKG:sta, kun potilaat käyvät läpi liikuntaan perustuvan sydäntuntoutusohjelman pallolaajennetun ST-nousu infarktin (ST elevated myocardial infarction, STEMI) jälkeen. Muutos huomattiin erityisesti potilailla, jotka kärsivät korkeasta verenpaineesta. Kyseinen ilmiö voisi selittyä sydänlihaksen sähköisen toiminnan stabiliteetin parantumisella ja se assosioituu parantuneeseen ennusteeseen sekä merkittävien sydäntapahtumien vähenemiseen.

### **2.3 Fragmentaation kliininen merkitys**

Fragmentoitunut QRS-kompleksi on tavallinen löydös keski-ikäisillä (Terho ym. 2014). Terhon ym. tutkimuksessa fQRS:n inferiorisissa ja anteriorisissa kytkennöissä ei havaittu lisäävän kuolleisuuden riskiä terveillä tai tiedettävästi sydänsairailla. Löydös puhuu vahvasti fQRS:n hyvänlaatuisuuden ja viattomuuden puolesta. Kuitenkin fQRS lateraalissa kytkennöissä puolestaan ennusti kuolleisuutta sekä rytmihäiriökuolemia ja sydänkuolemia potilailla, joilla oli tiedetty sydänsairaus. Tutkimuksessa fQRS:n

esiintyminen lateraalisissa kytkennoissä johti lähes kolminkertaiseen rytmihäiriö- ja sydänkuoleman riskiin ja lähes kaksinkertaiseen mortaliteettiin potilailla, jolla on rakenteellinen sydänsairaus. (Terho ym 2014) Rosengarten ym. (2015) meta-analyysissä fQRS:n esiintyminen liittyi kohonneeseen mortaliteettiin ja kammioperäisten rytmihäiriöiden riskin kohoamiseen. QRS-kompleksin fragmentaatio ennustaa mortaliteettia ja SCD:n esiintyvyyttä myös potilailla, joilla on sepelvaltimotauti tai ei-iskeeminen kardiomyopatia. Meta-analyysissä pohditaan, voisiko fQRS tulla kliiniseen käyttöön SCD:n riskin arvioinnissa. Aiheesta tarvitaan kuitenkin lisää tutkimustuloksia. (Rosengarten ym. 2015). Suomalaisessa SCD:n uhrien ruumiinavausaineistoon perustavassa tutkimuksessa (Haukilahti ym. 2019) fragmentoitunut QRS-kompleksi missä tahansa kahdessa rinnakkaisessa kytkennoissä tai inferiorisissa kytkennoissä oli huomattavasti yleisempi löydös äkkikuolleilla miehillä kuin naisilla. Tutkimuksessa havaittiin lisäksi EKG:n olevan naisilla useammin normaali, mikä tekee SCD:n ennustamisesta miehiä vaikeampaa EKG:n riskiprofiilin perusteella (Haukilahti ym. 2019). Sukupuolierot ovatkin huomionarvoinen asia sydänsairauksien riskiprofiilia määritettäessä.

### ***2.3.1 Fragmentaatio ja iskeeminen sydänsairaus***

Lorgis ym. (2013) mukaan potilailla, joiden EKG:ssa havaitaan fQRS ohimenevästikin, on suurentunut riski ei-kuolettaviin toistuviin sydäninfarkteihin. Pysyvä fQRS taas liittyy lisääntyneeseen kardiovaskulaarikuolleisuuteen ja sen esiintyminen myös heikentää akuutista sydäninfarktista selviämisen ennustetta (Lorgis ym. 2013). Fragmentoitunut QRS-kompleksi lateraalisissa kytkennoissä ennustaa itsenäisesti kuolleisuuden kasvua sepelvaltimotautipotilailla (Terho ym. 2014). Das ym. (2007) havaitsivat fQRS:n esiintymisen ennustavan sydäntapahtumia (sydäninfarkti, sydänperäinen kuolema ja sydämen revaskularisaation tarve) ja yleistä mortaliteettia potilailla, joilla on sepelvaltimotauti. Tutkimuksessa fQRS-ryhmässä yleinen mortaliteetti (34 vs. 26%) ja sydäntapahtumien määrä (50 vs. 28%) oli selvästi suurempi 57 kuukauden seuranta-aikana, kuin ei-fQRS-ryhmässä.

Sydäninfarktipotilailla fQRS:n esiintymiseen liittyy lisääntynyttä vasemman kammion epäsuotuisaa remodellaatiota ja heidän ejektiofraktionsa on tyypillisesti alentunut infarktin jälkeen. QRS-kompleksin fragmentaatio on magneettikuvauksella tutkittuna yhteydessä myös suurempaan infarktialueeseen sekä peri-infarktivyöhykkeeseen. (Lorgis ym. 2014,



Chew ym. 2018) Fragmentoituneen QRS-kompleksin esiintyminen potilaan EKG:ssä lisää paitsi kuolleisuutta, myös monisuonitaudin esiintyvyyttä, vasemman kammion toimintavajasta sekä merkittävien sydäntapahtumien esiintyvyyttä potilailla, jotka sairastivat edeltävästi ei-ST-nousu infarktin (non-ST elevated myocardial infarction, NSTEMI) tai STEMI:n (Güngör ym. 2016). Pallolaajennuksen tai trombolyyysihoidon yhteydessä esiintyessään fQRS vaikuttaisi liittyvän kohonneeseen sydänperäisten haittatapahtumien riskiin verrattuna potilaisiin, joiden EKG:iin fQRS:ta ei ilmene (Xia ja Weng 2018).

Bozbeyoğlu ym. (2016) tutkivat fQRS:n suhdetta pitkäaikaiskuolleisuuteen potilailla, jotka olivat sairastaneet NSTEMI:n. Tutkimuksessa fQRS-ryhmän myöhäinen kuolleisuus (12kk) oli merkittävästi korkeampi, kuin ei-fQRS-ryhmällä (15.2% vs. 5.4%,  $P = 0,006$ ). QRS-kompleksin fragmentoitumista voinee siis pitää merkinä laajemmasta sydänlihaskauriosta ja nämä potilaat voisivat hyötyä tehostetusta hoidosta.

Sheng ym. (2014) puolestaan vertasivat akuutin sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden lyhyen aikavälin ennustetta. Tutkimuksessa STEMI:n sairastaneilla potilailla, joilla esiintyi fQRS, oli neljä kertaa enemmän maligneja rytmihäiriöitä, 7,5- kertaa enemmän vasemman kammion systolista toimintahäiriötä ja 2,4-kertaa korkeampi mortaliteetti seuranta-aikana ( $15.09 \pm 0.813$  päivää) kuin potilailla, joilla ei esiintynyt fQRS:ää sydänfilmissään. Tutkimuksen mukaan fQRS:n esiintyminen STEMI:n yhteydessä näyttäisi korreloivan korkeampaan kardiovaskulaaritapahtumien insidenssiin ja tiedosta voisi olla hyötyä tunnistamaan potilaat, jotka mahdollisesti hyötyisivät aikaisesta revaskularisaatio-toimenpiteestä. Myös Das ym. (2009) tutkimuksen mukaan fQRS:ää voidaan pitää diagnostisena merkinä akuutille sydäninfarktille. Erityisesti sydäninfarktin, jonka yhteydessä ei voida havaita EKG:ssä ST-tason nousua, fQRS vaikuttaisi olevan sensitiivisempi ja yhtä spesifinen markkeri kuin Q-aallot (Das ym. 2009).

### ***2.3.2 Fragmentaatio ja ei-iskeemiset sydänsairaudet***

Shan ym. (2011) tutkimuksen mukaan ei-iskeemistä kardiomyopatiaa sairastavilla fQRS:n esiintyminen voisi johtua, kuten iskeemisissäkin tapauksissa, sydämen arpeutumisesta, mutta arvet olisivat hajanaisempia ja sijaitsisivat joko myokardiumissa tai subperikardiaalisesti. Potilailla, jotka sairastavat sekä ei-iskeemistä kardiomyopatiaa että

vasemman kammion vajaatoimintaa, fQRS:n ennustaa korkeampaa mortaliteettia sekä kammiotakykardioiden ilmenemistä (Sha ym. 2011). Konnon ym. (2015) tekemässä tutkimuksessa fQRS:n todettiin olevan mahdollisesti sensitiivisempi ja diagnostisesti tarkempi merkitsemään sydänlihaksen fibrotisoitumisesta hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavilla patologiseen Q-aaltoon verrattuna.

Yusuf ym. (2013) tutkivat fQRS:n esiintyvyyttä potilailla, joilla oli todettu ei-iskeemisen dilatoivan kardiomyopatian aiheuttama sydämen vajaatoiminta, mutta kapea QRS-kompleksi. Tutkimuksen mukaan fQRS on merkki sydämen sähköisestä toimintahäiriöstä näillä potilailla ja sitä voi käyttää sähköisen toimintahäiriön paikantamiseen. Näin ollen fQRS voisi olla käyttökelpoinen sydämen tahdistinhoidosta hyötyvien tunnistamisessa potilasjoukosta, joilla on kapeakompleksinen EKG.

Peters ym. 2008 puolestaan havaitsivat alytmogeenista oikean kammion kardiomyopatiaa (arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy, ARVD/C) sairastavien potilaiden EKG:ssa esiintyvän runsaasti fQRS:ää. Näin ollen fQRS:llä voisi olla diagnostista arvoa myös ARVD/C:n tunnistamisessa.

### ***2.3.3 QRS-kompleksin fragmentaatio ja rytmihäiriöt***

Dasin ym. (2010b) mukaan fQRS:n ja rytmihäiriökuolleisuuden välistä yhteyttä voisi selittää sydänlihaksen infarktiarven aiheuttama paikallinen johtumisviive, joka aiheuttaa fragmentaatiota QRS-kompleksissa. Rytmihäiriökuolleisuutta pyritään tarvittaessa estämään sydämen tahdistinhoidolla. Tähän käytetään rytmihäiriötahdistinta (implantable cardioverter defibrillator, ICD), joka tahdistamisen lisäksi seuraa sydämen rytmiä ja tunnistaa ja hoitaa hengenvaaralliset kammioperäiset rytmihäiriöt. Kammioperäisen rytmihäiriön havaitessaan laite käyttää joko bifaasista defibrillaatiota tai synkronoitua kardioversiota rytmihäiriön katkaisuun. (Raatikainen & Linnaluoto 2003) Kaikki eivät tahdistinhoidosta kuitenkaan hyödy, joten tarvitaan lisää keinoja löytää eniten hyötyvät potilaat. Fragmentoitunut QRS voisi mahdollisesti olla käyttökelpoinen ennustemerkki tahdistinhoidon tarpeesta ainakin kardiomyopatiaa ja Brugadan oireyhtymää sairastavilla. (Das ym. 2010b, Rattanawong ym. 2018)

Fragmentoituneen QRS-kompleksin esiintymisen on todettu ennustavan rytmihäiriötapahtumia potilailla, joilla on iskeeminen tai ei-iskeeminen kardiomyopatia ja

ICD-tahdistin asennettuna SCD:n primaari tai sekundaaripreventioon. Tutkimuksessa fQRS-ryhmän insidenssi saada rytmihäiriötapahtuma oli merkittävästi suurempi, kuin ei-fQRS-ryhmän (26% vs. 5% vuodessa). (Das ym. 2010b) Rosengarten ym. (2015) -meta-analyysissä todettiin fQRS:n ilmentymisen ennustavan kammiooperäisiä rytmihäiriöitä ja kuolleisuutta sepelvaltimotautia tai ei-iskeemistä kardiomyopatiaa sairastavilla. QRS:n fragmentaatioon on havaittu liittyvän myös suurempaan kääntyvien kärkien takykardian riskiä hankittua pitkän QT-ajan syndroomaa sairastavilla potilailla. Kääntyvien kärkien takykardia johtaa toisinaan kammiovärinään ja SCD:hen. (Haraoka ym. 2010)

Brugadan oireyhtymä on perinnöllinen rytmihäiriösairaus, joka altistaa SCD:lle (Brugada ja Brugada 1992, Rattanawong ym. 2018). Mengin ym. (2017) meta-analyysissä todettiin, että fQRS:n esiintyminen on yhteydessä kolminkertaisesti nousseeseen tulevien rytmihäiriöiden riskiin Brugadan oireyhtymää sairastavilla ja se myös nostaa kammiovärinän riskin kolminkertaiseksi ja SCD-riskin kaksinkertaiseksi. Brugadan oireyhtymää sairastavilla potilailla fQRS:n esiintymisen on todettu olevan yhteydessä pahanlaatuisen kammiovärinän aiheuttamaan synkopeehen (Morita ym. 2008). Myös Rattanawong ym. (2018) meta-analyysissä todettiin QRS-kompleksin fragmentaation ennustavan merkittäviä sydäntapahtumia ja SCD:tä. Moritan ja Rattanawongin tutkimuksissa pohdittiin, että fQRS voisi olla kliinisesti hyödyllinen markkeri Brugadan oireyhtymän riskin arvionnissa ja ICD-hoidosta hyötyvien potilaiden löytämiseen.

#### ***2.3.4 QRS-kompleksin fragmentaatio ja sydänperäinen äkkikuolema***

Huikuri ym. (2001) tekemässä tutkimuksessa todettiin, että kaksi kolmesta SCD:stä johtuu pahanlaatuisista kammiooperäisistä rytmihäiriöistä, kuten kammiotakykardiasta ja kammiovärinästä ja 80% fataaleista rytmihäiriöistä johtuu sepelvaltimon rakenteellisista poikkeavuuksista tai niiden seurauksista. Vaikka SCD:n insidenssi on suurin todetusti sydänsairailta, kuten infarktin jo sairastaneilla, numeraalisesti suurin osa näistä äkkikuolemista tapahtuu yleisessä väestössä ja sepelvaltimotaudin riskiryhmällä. Tarvitaankin keinoja, joilla SCD:tä voisi ennustaa paremmin ja löytää tahdistinhoidosta hyötyvät potilaat. (Huikuri ym. 2001).

Sydämen johtumishäiriöt ovat yksi altistava tekijä kammiooperäisille rytmihäiriöille ja onkin pohdittu, että fQRS:n esiintyminen voisi näin ollen ennustaa SCD:tä (Das ym.

2009). Sydänsairailta QRS-kompleksin fragmentaation onkin todettu lisäävän kammiooperäisten rytmihäiriöiden esiintymistä (Rosengarten ym. 2015). Tätä yhteyttä on tutkittu useiden sairauksien, kuten sepelvaltimotaudin, erinäisten kardiomyopatioiden ja synnynnäisten sydänsairauksien sekä Brugadan oireyhtymän yhteydessä. (Das ym. 2009).

Das ym. (2010a) -mukaan fQRS voisi olla hyvä markkeri arvioimaan SCD:n riskiä rakenteellisia sydänsairauksia ja Brugadan oireyhtymää sairastavilla. Tutkimuksessa fQRS:n esiintyvyys Brugada-syndroomaa sairastavilla oli suurempi kammiovärinän saaneiden kuin oireettomien ryhmässä.

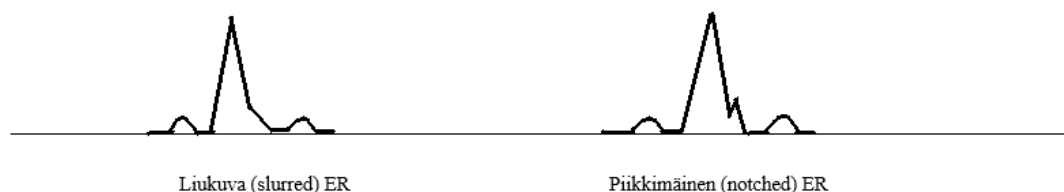
Fragmentoituneen QRS-kompleksin on havaittu erityisesti inferiorisissa kytkennöissä esiintyessään ennustavan sydänperäistä äkkikuolemaa ja kuolleisuutta iskeemistä kardiomyopatiaa sairastavilla potilailla (Brenyo ym. 2012). Leveissä QRS-komplekseissa, lähinnä vasenta sydämen haarakatkosta sairastavilla potilailla, inferiorinen fQRS ennustaa sydänperäistä äkkikuolemaa ja yleistä kuolleisuutta ja tätä voitaisiin pitää ICD-hoidon tarpeellisuuden merkkinä tälle korkean riskin ryhmälle (Brenyo ym. 2012).

### 3. VARHAINEN REPOLARISAATIO

#### 3.1 Varhaisen repolarisaation luokittelu

Mcfarlanen ym. (2015) mukaan varhaiseksi repolarisaatioksi luokitellaan EKG-muutos, jossa QRS-kompleksin lopussa R-aallon laskevassa osassa on piikkimäinen (notched) tai liukuva (slurred) poikkeama (Kuva 2). Rajana ER:n ja fQRS:n välillä pidetään 50% R-aallon laskevasta osasta, jonka alapuoliset muutokset ovat ER:ää ja yläpuoliset fQRS:ää. Piikkimäisen muutoksen tulee olla kokonaan perusviivan yläpuolella ja liukuvan muutoksen täytyy alkaa perusviivan yläpuolelta. Muutoksen huippukohdan eli J-pisteen tulisi olla vähintään 0,1mV kahdessa tai useammassa vierekkäisessä kytkennässä, poislukien kytkennät V1-V3. Tämäkin luokittelu koskee sydänfilmejä joiden QRS-kompleksin kesto on korkeintaan 120 ms. ST-nousu ei ole vaadittu kriteeri, mutta se voi olla läsnä. (Macfarlane ym. 2015)

ER voidaan luokitella morfologiansa perusteella potentiaalisesti maligniksi tai benigniksi. Benigninä pidetään rintakytkennöissä V1-V3 esiintyvää ER:ää, kun potilaalla ei esiinny rytmihäiriöoireita. Myös inferiorisissa tai lateraalisissa kytkennöissä esiintyvää ER:ää, jossa on nopeasti nouseva ST-väli pidetään todennäköisesti benigninä löydöksenä. Potentiaalisesti maligniin ER:ään taas viittaa J-pisteen tilapäiset nousut ja J-pisteen korkea amplitudi. Rytmihäiriökuolleisuuden riski nousee merkittävästi, kun J-pisteen amplitudi ylittää 0,2mV. Myös inferiorisissa ja lateraalisissa kytkennöissä esiintyvä ER, jossa on horisontaalinen tai laskeva ST-väli, liittyy kohonneeseen rytmihäiriökuolleisuuden riskiin ja on näin ollen potentiaalisesti maligni. (Tikkanen ym. 2009, 2011, 2015)



Kuva 2. Liukuva ja piikkimäinen ER.

### 3.2 Varhaisen repolarisaation syntymekanismit

ER:n syntymekanismit ja patofysiologia ovat vielä tuntemattomia. Huikurin ym. (2013) mukaan on erotettava toisistaan ER-oireyhtymä ja pelkkä ER:n esiintyminen EKG:ssä. ER-oireyhtymä voidaan diagnosoida vain potilailta, joilla on ollut sydänkohtaus, todettu kammiovärinä, polymorfinen kammiotakykardia tai altistava geenimutaatio. On mietitty voisiko ER-oireyhtymä johtua perinnöllisestä ionikanavahäiriöstä tai sporadisesta rytmihäiriösairaudesta. Muutamia nopeutuneeseen epikardiaaliseen repolarisaatioon vaikuttavia geenimutatioita on löydetty, mutta niiden merkitys on vielä epäselvä. Yksi mahdollinen syy on myös johtumishäiriö vasemman kammion epikardiumin inferiorisessa tai lateraalisisessa seinämässä. (Huikuri ym. 2013) ER-oireyhtymän toteamiseksi muut syyt on poissuljettava ja erotettava se lisäksi idiopaattisesta kammiovärinästä. Tällä on kliinistä merkitystä, sillä osa ER-oireyhtymää sairastavista potilaista ovat mahdollisesti alttiita toistuville ICD-iskuille tahdistimen asennuksen jälkeen ja voisivat mahdollisesti hyötyä kinidiinihoidosta. (Haïssaguerre ym. 2008, Huikuri ym. 2013)

### 3.3 Varhaisen repolarisaation kliininen merkitys

ER on tavallinen EKG-löydös ja sitä usein pidetään hyvänlaatuisena (Tikkanen 2015). Kuitenkin kyseinen EKG-muutos voi myös mahdollisesti olla rytmihäiriöille altistava, sillä potilailla, joilla on esiintynyt kammiovärinää, on havaittu enemmän ER:ää. (Haïssaguerre ym. 2008). Inferolateraalisen ER:n on havaittu myös ennustavan SCD:tä (Tikkanen ym. 2009, Holmström ym. 2018). Haasteena onkin erottaa kammiovärinän ja SCD:n riskissä olevat potilaat niistä, joilla ER on viaton löydös. Tikkanen ym. (2009) mukaan ER:n potentiaalisesti maligni muoto, jossa J-aaltoon tai ylimääräiseen R-aaltoon liittyy horisontaalinen tai laskeva ST-väli, liittyy vahvasti rytmihäiriöriskin nousuun. Rosso ym. (2011) päätyivät samaan päätelmään tutkiessaan ER:n malignin muodon yhteyttä idiopaattiseen kammiovärinään. Tarvitaan kuitenkin vielä lisää tutkimusta, jotta ER:n benigni ja maligni muoto voidaan luotettavasti erottaa toisistaan.

### 3.4 Varhainen repolarisaatio ja sydänperäinen äkkikuolema

ER:n esiintyminen on yleisempää sydänperäisesti äkkikuolleilla kuin sydäninfarktista selvinneillä ja se voisi näin ollen lisätä sydäninfarktin aikaista riskiä fataaleille rytmihäiriöille (Tikkanen ym. 2012). ER:n esiintymisen, erityisesti inferiorisissa kytkennöissä, on havaittu ennustavan sydänperäisen kuolleisuuden esiintyvyyttä keski-ikäisillä (Sinner ym. 2010, Tikkanen ym. 2009). Tikkanen ym. (2009) tutkimuksessa ER inferiorisissa kytkennöissä ennusti myös äkillisen rytmihäiriöperäisen kuolleisuuden esiintyvyyttä.

J-pisteen amplitudilla havaittiin olevan prognostista merkitystä, sillä potilailla, joilla J-piste oli noussut yli 0,2mV, oli suurempi riski sydänperäisiin kuolemiin, kuin potilailla, joilla J-piste oli noussut vähemmän. J-pisteen nousun on havaittu olevan pysyvä muutos EKG:ssä, ja sen on arveltu olevan merkki kammioden repolarisaation lisääntyneestä transmuraalisesta heterogeenisyydestä, mikä lisää haavoittuvuutta kammion rytmihäiriöille iskeemisen tapahtuman aikana. (Tikkanen ym. 2009). Patelin ym. (2010) mukaan ER, erityisesti piikkimäisenä ilmentyessään, liittyy nousseeseen henkeä uhkaavien kammioeräisten rytmihäiriöiden riskiin sepelvaltimotautipotilailla. Tutkimuksen mukaan ER:ää voisi mahdollisesti käyttää rytmihäiriöriskin arvioimisessa näillä potilailla.

ER:n ennustemerkitystä on tutkittu lähinnä iskeemisen SCD:n yhteydessä. Holströmin ym. (2018) tutkimuksessa kuitenkin huomattiin, että inferolateraalisen ER:n esiintyvyys on suurta myös ei-iskeemisen SCD:n saaneilla. Tutkimuksessa havaittiin, että lähes kaikkiin näillä potilailla esiintyneisiin vaihtoehtoisin repolarisaatioihin liittyi pahanlaatuisena pidetty horisontaalinen tai laskeva ST-väli. Tutkijat pitivät ER:ää näillä potilailla mahdollisena merkinä piilevästä sydänsairaudesta tai vaihtoehtoisesti joko perinnöllisenä tai hankittuna elektrofysiologisena sydämen rakenteellisiin poikkeavuuksiin liittymättömänä ominaisuutena, joka lisää haavoittuvuutta kammiovärinäille potilailla, joille kehittyy lieväkin iskeeminen tai ei-iskeeminen sydänsairaus.

#### 4. POHDINTA

Fragmentoitunutta QRS-kompleksia on jo pitkään pidetty merkinä sydänlihaksen arpeutumisesta ja sen aiheuttamasta johtumisviiveestä. Kuitenkin sen tarkka patofysiologia on vielä tuntematon, niin kuin varhaisen repolarisaationkin. (Das ym. 2006, 2010a, Tikkanen ym. 2015) Sekä ER että fQRS ovat yleisiä muutoksia EKG:ssä ja niitä tavataan myös terveellä väestöllä (Terho ym. 2014, Tikkanen ym. 2015). Haasteena onkin erottaa pahanlaatuiset muutokset hyvänlaatuisista.

QRS-kompleksin fragmentoitumisen on havaittu ennustavan kuolleisuutta ja kammioperäisten rytmihäiriöiden sekä SCD:n riskiä sepelvaltimotautia sairastavilla (Rosengarten ym. 2015). Se lisää myös riskiä sairastaa sydäninfarkti ja huonontaa siitä selviämisen ennustetta (Lorgis ym. 2013). Ei-iskeemistä kardiomyopatiaa sairastavilla fQRS lisää kuolleisuutta ja kammiotakykardioiden riskiä (Sha ym. 2011). QRS-kompleksin fragmentoitumisella on ennustemerkitystä myös Brugada-oireyhtymässä, sillä se lisää rytmihäiriöiden, kammiovärinän ja SCD:n esiintyvyyttä tässä potilasjoukossa. Myös ER:n on havaittu olevan yhteydessä lisääntyneeseen kammiovärinän ja sydänperäisen äkkikuoleman riskiin (Haïssaguerre ym. 2008, Tikkanen ym. 2009). ER:n pahanlaatuisuuden merkinä pidetään J-pisteen nousua, horisontaalista tai laskevaa ST-väliä (Tikkanen ym. 2009, 2011, 2015).

Sekä ER että fQRS voisivat potentiaalisesti sopia kliiniseen käyttöön sydänperäisen äkkikuoleman riskin arvioinnissa, sillä EKG noninvasiivisena ja yleisesti terveyskeskuksissa ja sairaaloissa käytössä olevana tutkimuksena mahdollistaisi nopean ja helpon riskinarvioinnin. Kyseiset EKG-muutokset itsessään ovat myös hyvin kliinikoiden tunnistettavissa. Lisätutkimusta kuitenkin tarvitaan kliinisen hyödyn osoittamiseksi ja pahanlaatuisten muutosten erottamiseksi hyvänlaatuisista.

Sydänperäisen äkkikuoleman ehkäisyssä on oleellista tunnistaa riskissä olevat potilaat, jotka voisivat hyötyä ICD-hoidosta. Tässä onkin haastetta, sillä vaikka SCD:n insidenssi on suurin todetusti sydänsairailla, kuten infarktin jo sairastaneilla, numeraalisesti suurin osa näistä äkkikuolemista tapahtuu yleisessä väestössä ja sepelvaltimotaudin riskiryhmällä (Huikuri ym. 2001). Kardiomyopatiaa ja Brugada-oireyhtymää sairastavilla fQRS vaikuttaisi olevan mahdollisesti käyttökelpoinen ennustemerkki ICD-hoidon tarpeesta (Das ym. 2010b, Rattanawong ym. 2018). Tätä tukee myös havainto, että QRS



fragmentoituminen ennustaa rytmihäiriötapahtumia potilailla, joilla on iskeeminen tai ei-iskeeminen kardiomyopatia ja ICD-tahdistin asennettuna SCD:n primaari tai sekundaaripreventioon. Celikyurtin ym. (2015) tutkimuksen mukaan fQRS:n esiintyminen myös väheni sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet hyvän vasteen tahdistinhoidosta. Näillä potilasryhmillä ICD-hoitoa olisi siis hyvä harkita, kun riski SCD:lle havaitaan, mahdollisesti tulevaisuudessa fQRS:ää apuna käyttäen. Myös ER:ää voisi mahdollisesti käyttää rytmihäiriöriskin arvioimisessa ainakin sepelvaltimotautipotilailla (Patel ym. 2010). ICD-hoidon aloituksen lisäksi olisi tärkeää tunnistaa jo tahdistimen asennuksen läpikäyneistä potilaista ne, jotka tarvitsevat vielä lisäksi tehostettua hoitoa. Esimerkiksi osa ER-oireyhtymää sairastavista potilaista on alttiita saamaan toistuvia ICD-iskuja ja voisivat hyötyä kinidiinihoidosta (Haïssaguerre ym. 2008, Huikuri ym. 2013). Kysymys kuuluukin, pitäisikö fQRS:n ja ER:n esiintymistä seuloa tietyiltä potilasryhmiltä ja ottaa EKG esimerkiksi vuosikontrollin yhteydessä. Mahdollinen interventio voisi olla ICD-hoidon tarpeen arvioinnin lisäksi olemassa olevan lääkityksen tehostaminen, mikäli fQRS tai ER havaitaan esim. sydämen vajaatoiminta- tai sepelvaltimotautipotilailla.

Kuitenkin kliinisiin sovellutuksiin päästäksemme, tarvitaan vielä lisää tutkimusta. FQRS:n sekä ER:n patofysiologia on vielä osin tuntematon ja sen syvempää ymmärtämistä tarvitaan, jotta niitä päästään soveltamaan käyttöön. Molempien EKG-muutosten osalta tarvitaan myös lisää tutkimusta, jotta voidaan asettaa tarkemmat kriteerit pahanlaatuisten, mahdollisesti interventiota kaipaavien, muutosten erottamiseksi hyvänlaatuisista. Myös sukupuolierot ovat vasta vähän tutkittu, mutta huomionarvoinen asia ER:n ja fQRS:n yhteydessä sydänsairauksien riskiprofiilia määritettäessä (Haukilahti ym. 2019). Lisätutkimusta tarvitaan fQRS:n ja ER:n merkityksestä sydäntapahtumien riskin tunnistamisessa jo tiedettävästi sydänsairaille sekä potentiaalisesti pahanlaatuisten muutosten merkityksestä terveen populaation keskuudessa.

## LÄHDELUETTELO

- Biasco L, Cristoforetti Y, De Backer O, Castagno D, Giustetto C, Orzan F ym. (2016). Early repolarization: an evolving concept for the past 70 years. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 17(1):4-10.
- Boineau JP & Cox JL (1973). Slow ventricular activation in acute myocardial infarction. A source of re-entrant premature ventricular contractions. *Circulation*. 48(4):702-13.
- Bozbeyoğlu E, Yıldırım Türk Ö, Yazıcı S, Ceylan US, Erdem A, Kaya A ym. (2016). Fragmented QRS on Admission Electrocardiography Predicts Long-Term Mortality in Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 21(4):352-7
- Brenyo A, Pietrasik G, Barsheshet A, Huang DT, Polonsky B, McNitt S ym. (2012). QRS fragmentation and the risk of sudden cardiac death in MADIT II. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 23(12):1343-8.
- Brugada P & Brugada J (1992). Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 20(6):1391-6.
- Bulut M, Deniz Acar R, Ergün S, Geçmen Ç & Akçakoyun M (2015). Cardiac Rehabilitation Improves the QRS Fragmentation in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Thorac Res*. 7(3):96-100.
- Celikyurt U, Karauzum K, Sahin T, Agacdiken A, Vural A & Ural D (2015). Association between resolution of fragmented QRS and response to cardiac resynchronization therapy. *Ann. Noninvasive Electrocardiol*. 20,2.
- Chew DS, Wilton SB, Kavanagh K, Vaid HM, Southern DA, Ellis L ym. (2018). Fragmented QRS complexes after acute myocardial infarction are independently associated with unfavorable left ventricular remodeling. *J Electrocardiol*. 51(4):607-612.
- Das MK, Khan B & Jacob S (2006). Significance of a Fragmented QRS Complex Versus a Q Wave in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 113:2495-2501.
- Das MK, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2007; 4:1385–1392.
- Das MK, Suradi H, Maskoun W, Michael MA, Shen C, Peng J ym. (2008). Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: A Sign of Myocardial Scar and Poor Prognosis. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 1:258-268
- Das MK & Zipes DP (2009). Fragmented QRS: A Predictor of Mortality and Sudden Cardiac Death. *Heart Rhythm* 6(3):S8-S14.
- Das MK & E Masry H (2010a). Fragmented QRS and other depolarization abnormalities as a predictor of mortality and sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol*. 25(1):59-64.
- Das MK, Maskoun W, Shen C, Michael MA, Suradi H, Desai M ym. (2010b). Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 7(1):74-80.
- Güngör B, Özcan KS, Karataş MB, Şahin İ, Öztürk R & Bolca O (2016). Prognostic Value of QRS Fragmentation in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 21(6):604-612

- Haraoka K, Morita H, Saito Y, Toh N, Miyoshi T, Nishii N ym. (2010). Fragmented QRS is associated with torsades de pointes in patients with acquired long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 7(12):1808-14.
- Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L ym. (2008). Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*. 358:2016–2023.
- Haukilahti MAE, Eranti A, Kenttä T & Huikuri HV (2016). QRS Fragmentation Patterns Representing Myocardial Scar Need to Be Separated from Benign Normal Variants: Hypotheses and Proposal for Morphology based Classification. *Frontiers in Physiology* 7:653.
- Haukilahti MAE, Holmström L, Vähätalo J, Kenttä T, Tikkanen J, Pakanen L ym. (2019). *Circulation*. 2019 Feb 19;139(8):1012-1021. Sudden Cardiac Death in Women.
- Holmström LTA, Haukilahti MA, Tikkanen JT, Aro AL, Kenttä TV, Kortelainen ML ym. (2018). Inferolateral early repolarization among non-ischaemic sudden cardiac death victims. *Europace*. 20(F11):f93-f98
- Huikuri HV, Castellanos A & Myerburg RJ (2001). Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 345:20
- Huikuri HV, Marcus F & Krahm AD (2013). Early repolarization: an epidemiologist's and a clinician's view. *J Electrocardiol*. 46(5):466-9.
- Jain R, Singh R & Yamini S (2014). Fragmented ECG as a Risk Marker in Cardiovascular Diseases. *Curr Cardiol Rev*. 10(3):277-286.
- Konno T, Hayashi K & Fujino N (2015). Electrocardiographic QRS fragmentation as a marker for myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 26(10):1081-1087.
- Lorgis L, Jourda F, Hachet O, Zeller M, Gudjoncik A, Dentan G ym. (2013). Prognostic value of fragmented QRS on a 12-lead ECG in patients with acute myocardial infarction. *Heart Lung*. 42(5):326-31.
- Lorgis L, Cochet A, Chevallier O, Angue M, Gudjoncik A, Lalande A ym. (2014). Relationship between fragmented QRS and no-reflow, infarct size, and peri-infarct zone assessed using cardiac magnetic resonance in patients with myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 30(2):204-10.
- Macfarlane PW, Antzelevitch C & Haïssaguerre M (2015). The early repolarization pattern: A Consensus Paper. *J Am Coll Cardiol* 66:470-7.
- Meng L, Letsas KP, Baranchuk A, Shao Q, Tse G, Zhang N ym. (2017) Meta-analysis of Fragmented QRS as an Electrocardiographic Predictor for Arrhythmic Events in Patients with Brugada Syndrome. *Front Physiol*. 12;8:678.
- Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST ym. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of (2008). Brugada syndrome. *Circulation*. 21;118(17):1697-704.
- Patel RB, Ng J, Reddy V, Chokshi M, Parikh K, Subacius H ym. (2010). Early repolarization associated with ventricular arrhythmias in patients with chronic coronary artery disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 3(5):489-95.
- Peters S, Trummel M & Koehler B (2008). QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 5(10):1417-1421.
- Raatikainen P & Linnaluoto M (2003). Pysyvä tahdistin leikkauspotilaalla. *FINNANEST* 36 (4) 321-326.
- Rattanawong P, Riangwiwat T, Prasitlumkum N, Limpruttidham N, Kanjanahattakij N, Chongsathidkiet P ym. (2018). Baseline fragmented QRS increases the risk of major arrhythmic events in Brugada syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 23(2):e12507.

- Rosengarten JA, Scott PA & Morgan JM (2015). Fragmented QRS for the prediction of sudden cardiac death: a meta-analysis. *Europace*. 17(6):969-77.
- Rosso R, Glikson E, Belhassen B, Katz A, Halkin A, Steinvil A ym. (2011). Distinguishing "benign" from "malignant early repolarization": the value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm*.9(2):225-9.
- Sha J, Zhang S, Tang M, Chen K, Zhao X & Wang F (2011). Fragmented QRS is associated with all-cause mortality and ventricular arrhythmias in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 16(3):270-5.
- Sheng QH, Hsu CC, Li JP, Hong T & Huo Y (2014). Correlation between fragmented QRS and the short-term prognosis of patients with acute myocardial infarction. *J Zhejiang Univ Sci B*. 15(1):67-74.
- Sinner MF, Reinhard W, Müller M, Beckmann BM, Martens E, Perz S ym. (2010). Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: a population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Med*. 27;7(7)
- Terho HK, Tikkanen JT & Junttila JM (2014). Prevalence and Prognostic of Fragmented QRS Complex in Middle-Aged Subjects With and Without Clinical or Electrocardiographic Evidence of Cardiac Disease. *Am J Cardiol* 114:141-147.
- Tian Y, Zhang Y & Yan Q (2017). Fragmented QRS complex in healthy adults: Prevalence, characteristics, mechanisms, and clinical implications. *Int J Heart Rhythm* 2(1):34-39.
- Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA ym. (2009) Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med*. 24;361(26):2529-37.
- Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, Aro AL, Luttinen S, Kerola T ym. (2011). Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation*. 123(23):2666-73.
- Tikkanen JT, Wichmann V, Junttila MJ, Rainio M, Hookana E, Lappi OP ym. (2012) Association of early repolarization and sudden cardiac death during an acute coronary event. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 5(4):714-8.
- Tikkanen JT & Huikuri HV (2015). Characteristics of "malignant" vs. "benign" electrocardiographic patterns of early repolarization. *J Electrocardiol*. 48(3):390-4.
- Xia W & Feng XY (2018). Fragmented QRS (fQRS) Complex Predicts Adverse Cardiac Events of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Thrombolysis. *Med Sci Monit*. 24:4634-4640.
- Yusuf J, Agrawal DK, Mukhopadhyay S, Mehta V, Trehan V & Tyagi S (2013). Fragmented narrow QRS complex: predictor of left ventricular dyssynchrony in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Indian Heart J*. 65(2):172-9.